INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

in der

gesamten Medizin

verfasst und einer

hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. bayer. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

FRANZ KOPISCHKE
aus Rummelsburg i. Pom.

Stettin.
Druck von Curt Meyer, Hofbuchdrucker, vorm. A. Bornemann.

1914.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität München.

Referent: Herr Prof. Dr. ***von Tappeiner.***

Lebenslauf:

Franz Kopischke, *geboren zu Rummelsburg i. P. am 16. September 1888 besuchte nach Absolvierung des humanistischen Marienstiftsgymnasiums zu Stettin, um Medizin zu studieren, die Universitäten Freiburg, Kiel, München. In München bestand er im Winter 1913/14 die ärztl. Staatsprüfung.*

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552310_0020

Über die Methoden zum Studium der Flimmerbewegung und die Wirkung von Expektorantien auf dieselbe.

von

Franz Kopischke.

Sechs Jahre nachdem Joh. Ham 1677 die Bewegungen der Spermatozoen beobachtete, fand Anton de Heide das Phänomen der Flimmerbewegung an der Kiemenschleimhaut der Miesmuschel. Im Laufe des 18. und Anfang des 19. Jahrhunderts wurde die Erscheinung dann an vielen Wirbel- und wirbellosen Tieren nachgewiesen, bis 1835 Purkinje und Valentin die ersten zusammenhängenden Untersuchungen darüber anstellten und bekannt machten.

Durchsieht man die Literatur, so merkt man, wie gerade für dieses Gebiet in den nächsten dreißig Jahren eine gewisse Vorliebe Platz gegriffen zu haben scheint. Fast in jedem Jahre erscheinen hierüber neue Beobachtungen und neue Abhandlungen. Die bekanntesten Forscher beschäftigen sich mit ihm. So nimmt Sharpey an, daß die noch von Purkinje u. Valentin festgehaltene mechanische Reizung der Flimmerung wohl nur in der Wegräumung eines Hindernisses ihren Erfolg habe.

Virchow entdeckt 1854 den belebenden Einfluß von Kali- und Natronlauge auf zur Ruhe gekommene Flimmerhärchen. Kölliker, Calliburcès, Claude Bernard und viele andre beschäftigen sich mit demselben Problem, bis 1867 Engelmann seine eingehenden Untersuchungen veröffentlicht. Hierdurch hat sich die Vorliebe für diesen Gegenstand merklich abgekühlt. In den ganzen langen Jahrzehnten bis heute ist keine Arbeit mehr darüber erschienen — nur nebenbei erwähnt wird die Flimmerbewegung in einer neueren Arbeit von Henderson und Taylor.

So sind unsre Kenntnisse von der Flimmerbewegung und ihrer Beeinflussung durch physikalische oder chemische Reize noch durchaus dieselben, wie sie uns Engelmann vermittelte.

Engelmann stellte seine Untersuchungen sowohl makroskopisch wie mikroskopisch an.

Für die makroskopischen Versuche konstruierte er mit ungemeiner Liebe zwei komplizierte Apparate, die Flimmeruhr und die Flimmermühle, und versuchte mit ihnen die Flimmerbewegung unter gewissen physikalischen und chemischen Bedingungen zu registrieren.

Die bei weitem größte Zahl seiner Untersuchungen nahm er allerdings unter dem Mikroskop vor. Für diese Zwecke baute er sich eine „Gaskammer", in die er Gase, Dämpfe, heiße und kalte Temperaturen einleitete. Als Untersuchungsobjekt diente ein Präparat, gewöhnlich aus der Rachenschleimhaut des Frosches. Er untersuchte es im hängenden Tropfen in seiner Gaskammer und stellte die Wirkung — ob Beschleunigung, Verlangsamung oder Stillstand — fest durch Zählen der einzelnen Flimmerschwingungen. So untersuchte er die Wirkungen des destillierten Wassers, der Salze, der Säuren und Alkalien, des Äthers, Alkohols, Chloroforms, der Alkaloide usw., ferner der Wärme und der Elektrizität auf die Flimmerung. Er fand dabei, daß destilliertes Wasser, schwache Konzentrationen von Salzen, Kohlensäure und andern Säuren, von Alkalien, Äther und Alkohol zunächst beschleunigend wirken, um dann in verschieden kurzer Zeit je nach dem gebrauchten Reagenz zur Verlangsamung und zum Stillstand zu führen. In stärkeren Konzentrationen verlangsamten sie die Flimmerung sofort; das Gleiche tat Wasserstoff und Chloroform, wie auch elektrische Schläge. Chloroform und Elektrizität ausgenommen war die Wirkung reversibel, vorausgesetzt, daß die Wirkung nicht zu lange andauerte oder die Intensität zu stark war, sodaß von vornherein allgemeiner Zelltod eintrat. Antagonistisch wirkten Säuren und Alkalien, Salzlösungen und Wasser, ebenso Erwärmung und Abkühlung. Die untersuchten Alkaloide wirkten nur als Alkalien.

Engelmanns Versuche beschränkten sich auf einige flimmernde wirbellose Tiere und die Rachenschleimhaut des Frosches. Er enthielt sich, Folgerungen oder Nutzanwendungen auf den Menschen zu machen. In der Therapie als Expektorantien gebräuchliche Mittel zog er nicht zu seinen Versuchen heran.

Ich unternahm es daher, solche Stoffe nach dieser Richtung zu prüfen.

Anfängliche Versuchsanordnung.

Versuche an ausgeschnittenen Schleimhautstücken, sowie am ganzen Oesophagus getöteter Tiere.

Entsprechend Engelmann haben auch wir anfangs versucht, mit dem Mikroskop zu arbeiten, sind später aber aus verschiedenen Gründen auf die Beobachtung mittelst Lupe übergegangen. Die Gründe hierfür waren, daß das Ausschneiden eines Stückes flimmernder Schleimhaut kaum ohne Läsion der zarten Flimmerhärchen durch Kompression erfolgen kann.

Weiter ist die Methode, eine Substanzwirkung durch Zählen der Flimmerbewegungen festzustellen, recht ungenau. Engelmann selbst gibt zu, daß dies nur bei Präparaten möglich ist, deren Flimmerkraft bereits geschwächt ist. Er hat so aber immer noch acht Wimperschläge in der Sekunde gezählt; sind dabei nun schon subjektive Täuschungen möglich, so ist andrerseits garnicht bekannt, ob die Wirkung der Chemikalien auf intakte und vollkräftige Flimmerhaare nicht eine ganz andre ist als auf diese abgeschwächten. Eine größere Schnelligkeit als 8 Wimperschläge in der Sekunde wird für das Auge überhaupt kaum zählbar sein; man ist auch so wieder ganz auf subjektive Vermutungen angewiesen und die Möglichkeit der Selbsttäuschung nimmt zu. Schätzungsweise nimmt Engelmann für nicht abgeschwächte Flimmerbewegung eine Frequenz von ca. 12 Schlägen in der Sekunde an. Auch dies ist wieder etwas Willkürliches; wahrscheinlich ist die Zahl noch größer. Mit Bestimmtheit ist jedenfalls nichts festzustellen, da das einzelne Härchen im unverletzten Flimmersaum überhaupt nicht mit den Augen zu verfolgen ist; das Ganze macht nur den Eindruck eines schnell wogenden Ährenfeldes.

Um grobe Selbsttäuschungen zu vermeiden, habe ich also das Zählen der Schwingungen aufgegeben. Statt dessen versuchte ich, analog der Versuchsanordnung andrer Autoren, irgend ein kleines Stäubchen, Kohle oder Zinnober, in die Nähe des Flimmerstromes zu bringen und die Geschwindigkeit, mit der dieses Vehikel fortbewegt wurde, unter einer im Okular befindlichen Skala zu bestimmen. Aber sowohl Kohle wie Zinnober zeigten sich unbrauchbar. Beide saugten die Feuchtigkeit um das Präparat weg, und die Flimmerung wurde unregelmäßig oder sistierte sogar. Bei Zusatz von zuviel Flüssigkeit — 0,5 %

Na Ce Lösung — entstanden Strömungen, die das beobachtete Teilchen plötzlich aus dem Gesichtsfeld forttrieben.

Als geeigneter für solche Studien fand ich statt der Kohle die roten Blutkörperchen des Frosches. Sie besitzen brauchbare Größe und Leichtigkeit und außerdem, was ich bei Kohle oder Zinnober vermißte, eine gewisse Adhärenz an das Präparat, die sie gewöhnlich innerhalb des Flimmerstromes hält. Trotzdem bleiben natürlich die Störungen durch Strömungen auch hier nicht aus. Vermehrt werden sie gewöhnlich noch durch die eine oder andre flimmernde Zelle, die bei Herstellung des Präparats aus dem Zellverband gelöst ist — was sich, wie gesagt, kaum ganz vermeiden läßt — und nun auf eigne Faust neben dem Flimmerstrom Wirbel bildet und die Untersuchungen stark beeinträchtigt.

Durch diese Schwierigkeiten bei der mikroskopischen Untersuchung ausgeschnittener Schleimhautstücke veranlaßt ging ich auf die Untersuchung größerer Schleimhautabschnitte mittels Lupe über.

Die Flimmerbewegung mittels der von Engelmann angegebenen Apparate: Flimmeruhr und Flimmermühle zu verfolgen, wurde nicht versucht. Es hätten diese Apparate erst beschafft werden müssen. Sie sind nun einesteils sehr kompliziert und für die zarten Flimmerhärchen doch immerhin etwas schwer, andernteils sind für sie die zähen Schleimbrücken ebenso Fehlerquellen wie für die einfache Beobachtung mit dem Auge.

Wegen der geringen Größe der Rachenschleimhaut der Frösche verwandte ich, wie schon früher Claude Bernard, den Ösophagus. Er ist beim Frosch bis zum Magen hinab mit kräftigen, in der Richtung auf die Cardia zu schlagenden Cilien besetzt. Die Idee war die, die Intensität und Frequenz des Wimpernschlages durch die Fortbewegung kleiner Teilchen von Kohle oder Zinnober zu messen.

Der Frosch wurde getötet und vorsichtig der Ösophagus herauspräpariert. Schon mit bloßem Auge läßt sich erkennen, daß die leicht aufgestäubten Kohle- oder Zinnoberteilchen sich gleichmäßig fortbewegen. Noch deutlicher wird dies, wenn man sich zur Beobachtung einer an einem Stativ befestigten, verstellbaren Lupe bedient, wie ich sie bei allen Versuchen gebrauchte. Man erkennt bei dieser Methode auch glasige, durchsichtige Schleimfäden, quer über die Schleimhaut gespannt, als Hindernisse für die Bewegung der Stäubchen. Diese konsis-

tenten Schleimmassen bewegen sich nur sehr langsam, während dünner Schleim gewöhnlich etwas schneller als die aufgestreuten festen Partikelchen läuft und auch das Wandern der Stäubchen selbst beschleunigt. Es ist dies eine Tatsache, deren auch Henderson und Taylor Erwähnung tun. Zur Beseitigung dieser Schleimfäden bediente ich mich eines kleinen Pinsels, den ich vorm Gebrauch etwas wenig befeuchtete. Die Befeuchtung war nötig, da zur Flimmerung immer eine gewisse Feuchtigkeit der Schleimhaut erforderlich ist. Andrerseits durfte der Pinsel aber nicht zu feucht sein, weil dadurch wieder überschüssiges Wasser auf das Präparat gebracht worden wäre, was die Geschwindigkeit der Teilchen bedeutend vermehrt hätte.

Um die Feuchtigkeit auf der Schleimhaut möglichst konstant zu erhalten, wurde das Ösophaguspräparat in einer feuchten Glaskammer untersucht. Anfangs nahm ich gewöhnlich Petrischälchen, wobei das zu prüfende Objekt auf ein Korkstück aufgespannt war. Der Deckel des Schälchens wurde nur abgehoben, wenn die Entfernung einer störenden Schleimmembran dies unbedingt nötig machte. Um ganz sicher die Verdunstung von Feuchtigkeit und dadurch vielleicht die Bildung zähen Schleimes zu verhindern, fertigte ich später ein gänzlich geschlossenes Kästchen mit durchsichtigem Glasdeckel an. An der einen Seite ward ein schmaler Schlitz mit verschiebbarem Verschluß angebracht, um dadurch mit dem Pinsel Schleimfäden beseitigen zu können. So war es nicht mehr nötig, den Deckel zu entfernen, und die Verdunstung war so gut wie ganz aufgehoben.

Es ward nun in der Weise vorgegangen, daß die Flimmerung normaler Frösche mit der von injizierten verglichen wurde. Die Zeiten, in denen ein Partikelchen 1 oder 2 cm durchlief, wurden aufgezeichnet.

Selbst bei den nicht injizierten Fröschen ergaben sich hierbei große Unterschiede. Es wird dies darin seinen Grund haben, daß die Schleimsekretion der einzelnen Individuen verschieden ist. Die Sekretion eines zähen Schleimes ist, wie schon erwähnt, das größte Hindernis für den Effekt der Cilientätigkeit. Während ein Frosch große Mengen dicken, zähen Schleim produziert, bleibt derselbe bei einem andern Tiere fast ganz aus. So liegt natürlich die Gefahr nahe, daß man zufällig bei der Untersuchung von zwei Fröschen ganz verschieden sezernierende trifft, und daß so Verlangsamung oder Beschleunigung auf die

Injektion hin vorgetäuscht, die Untersuchung also auf ganz falsche Bahnen gelenkt werden kann.

Somit ist nur der Weg gangbar, daß bei einem und demselben Tier vor einer Injektion die Flimmerbewegung festgestellt wird, dann die Injektion erfolgt und wiederum die Flimmerbewegung festgestellt wird. Um dies zu ermöglichen, müssen die Untersuchungen am lebenden Frosche vorgenommen werden.

Definitive Versuchsanordnung.

Versuche am lebenden Tiere.

Zur Untersuchung der Ösophagusschleimhaut wurde deshalb an einem am Rücken liegenden festgebundenen Frosche eine kleine Inzision an der Bauchwand gemacht, die es ermöglichte, zum Pylorus zu gelangen, um denselben zu inzidieren. Es wurde nun mittelst eines sehr dünnen, stäbchenförmigen Instrumentes, das an seinem untern abgerundeten Ende eine Öse trug, ein Faden vom Rachen aus durch Ösophagus und Magen zur Inzisionsstelle geführt und der Pylorus festgebunden. Auf diese Weise konnte durch Zug am Faden Magen nebst Ösophagus nach außen umgestülpt und der Beobachtung zugänglich gemacht werden. Der Blutverlust während der Operation ist minimalst. Man hat aber darauf zu achten, daß man weder Bauchvenen noch die Gefäße des Magens lädiert.

Leider ist bei den so hergestellten Präparaten die Sekretion der Schleimhaut eine starke, was zum Teil damit zusammenhängt, daß am lebenden Frosch untersucht wird, vielleicht aber auch auf die durch die Umstülpung eintretende Stauung zu beziehen ist.

Letzter Einwand, der nicht von der Hand zu weisen ist, vereitelt die Idee, welche dieser Versuchsanordnung zu Grunde lag, nämlich die Zirkulation aufrecht zu erhalten und so zu ermöglichen, daß Arzneistoffe nach ihrer Resorption an die Schleimhaut gelangen und hier ihre Wirkung entfalten können.

Es ward deshalb nach einer weiteren Methode gesucht. In Betracht konnte jetzt nur mehr die Rachenschleimhaut kommen.

Bei unseren Sommerfröschen besitzt sie immerhin eine Ausdehnung, daß man 1 cm Schleimhaut übersehen kann, ohne einen künstlichen Eingriff vornehmen zu müssen. Die Durchblutung bleibt auf diese Weise normal. Nötig ist aber die

Fixierung der Kiefer. Zu diesem Zwecke wurde bei den am Rücken liegenden, gut fixierten Fröschen durch den Unterkiefer in der Mittellinie ein Faden gezogen, der nach den Füßen zu befestigt wurde und so den Unterkiefer abzog. Ebenso wurde der Oberkiefer nach oben zu fixiert. Beobachtet wurde die Schleimhaut des Gaumens.

Um die Wasserverdunstung an der Schleimhaut möglichst hintan zu halten, ward der Frosch auch hier in eine feuchte Kammer gelegt, die durch einen beweglichen Glasdeckel zugänglich war. Die Bewegung der Stäubchen ward wieder mittels Lupe beobachtet. Auftretende Schleimbrücken entfernte ich mit einem Pinsel wie in früheren Versuchen. Dann ward ein trocknes Kohlestäubchen auf die Schleimhaut gestäubt und die Wanderungs-Geschwindigkeit desselben durch eine bestimmte Strecke — an einer daneben befestigten Skala gemessen — bestimmt. Die Wegstrecke, die beobachtet wurde, betrug bei allen Versuchen 1 cm.

Die folgenden Versuche sind nur nach der letzten Methode (da sie allein gleichmäßigere Werte lieferte) angestellt.

Die zum Durchlaufen der angegebenen Wegstrecke nötigen Zeiten waren:

50—45—45—47—45—58—53—56—53—60—40—44—40—44—50—55—52—45 Sekunden, somit im Mittel: 49 Sekunden.

Auch nach einigen Stunden war der gefundene Mittelwert annähernd der gleiche.

48—51—48—49—52—49—48—46—47—48 Sekunden, also im Mittel: 48,6 Sekunden.

Wenn auch die Zahlen nicht ideal übereinstimmen, so zeigt sich doch, daß die Hoffnung berechtigt war, eventuelle Einflüsse von Stoffen auf die Flimmerbewegung mit dieser Versuchsanordnung festzustellen.

Versuche.

a) Mit Chlorammonium (in großen Dosen).

Versuchsbeginn: 3 Uhr 45.
Injektion: 5 Uhr.
Injiziert wurde 0,5 ccm einer Lösung 5 : 180 subcutan in den Oberschenkel.

Vor der Injektion betrug die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohlepartikelchen:

50—45—45—47—45—58—53—56—53—60—40—44—40—44—50—55—52—45 Sekunden, somit im Mittel: 49 Sekunden.

Nach der Injektion:

105—109—120*) —120—106—68—118—132—115—108*) —164*) —177*) Sekunden; somit im Mittel: 120,17 Sekunden.

Der Effekt besteht wider Erwarten in einer ganz erheblichen Verlangsamung. Sie hält auch noch nächsten Tages an, wie aus folgenden Zahlen ersichtlich ist:

75*) —95—110—95—73—88*) —140—90 Sekunden; somit Mittelwert: 95,75 Sekunden.

Daß die Verlangsamung nicht durch Trockenwerden der Schleimhaut zustande kam, dafür spricht, daß der Lauf auch dann verlangsamt blieb, wenn das Maul einige Zeit geschlossen wurde, somit die normalen Feuchtigkeitsverhältnisse sich wieder einstellen konnten.

Den größten Anteil an der Verlangsamung durch Chlorammonium hat sicher die Produktion zähen Schleimes, trotzdem dies ja eigentlich in Widerspruch steht mit der allgemein herrschenden Ansicht, daß Alkali das Mucin, das hauptsächlich die Konsistenz des Schleimes bedingt, verflüssige. Im Reagenzglase habe ich diese Verflüssigung wohl gesehen, aber nie auf der lebenden Schleimhaut trotz vieler in dieser Richtung angestellter Versuche.

Dieser Schleim hemmt wahrscheinlich die Flimmerung, jedenfalls aber die Fortbewegung der Kohlestäubchen.

Eine genaue Entscheidung, ob nur letzteres der Fall ist oder ob auch die Bewegung der Flimmerhärchen gehemmt ist, dürfte unmöglich sein.

Praktisch ist diese Entscheidung ohne Belang; denn das praktisch Wichtige ist eben der Effekt der Flimmerung, nämlich die Fortbewegung von Stäubchen. Sie erfolgt durch die Cilientätigkeit; die Geschwindigkeit der Fortbewegung ist aber in viel stärkerem Grade abhängig von der Konsistenz und Menge des Schleims als von einer Zu- oder Abnahme an Frequenz und Stärke des Wimpernschlages.

*) Der Stern hinter einer Zahl bedeutet stets, daß mittels feuchten Pinsels der Schleim entfernt wurde.

Wenn also die injizierten Stoffe die Schleimsekretion anregen, wird dadurch schon die Fortbewegung der Kohlestäubchen erschwert. Es wäre aber unrichtig, anzunehmen, daß jede Sekretionsförderung auf diese Weise hemmend wirken müßte. Wenn nämlich die Sekretion sehr dünnflüssig ist, so dürfte das Gegenteil der Fall sein und sogar eine Beschleunigung der Fortbewegung daraus resultieren.

Diese Annahme findet eine Bestätigung in der Beobachtung, daß relativ große aufgestäubte Stücke schneller laufen als sehr kleine. Sie bleiben, wie die Beobachtung zeigt, anfangs einige Zeit lang liegen, bis sie sich in Bewegung setzen; dann aber bewegen sie sich auffallend schnell.

Zugleich sieht man hier dünnflüssigen Schleim auftreten, der wohl als örtliche Wirkung des auf die Schleimhaut gebrachten Kohlepartikelchen, somit als Reizerscheinung aufzufassen ist und die Ursache für diese Erscheinung sein wird. Dieser flüssige Schleim führt weiterhin zu ihrem schnelleren Lauf.

Ein Moment ist bisher noch unbesprochen geblieben, nämlich der Einfluß der Temperatur. Die Ergebnisse jedes einzelnen Versuches wird sie nicht stören, da ja während der Feststellung des normalen Zustandes und des nach der Injektion nur ein geringes Zeitinterwall besteht und während desselben Temperaturschwankungen kaum vorhanden sein dürften. In Betracht aber kommen sie, wenn man die verschiedenen Versuche unter einander vergleichen wollte.

Um den Einfluß zu illustrieren, sei folgender Versuch erwähnt:

Ein mit 0,5 ccm derselben Chlorammoniumlösung injizierter Frosch ergab 20 Minuten nach der Injektion bei 15° R untersucht folgende Werte:

123—81—54**)—66—62—43**)—60—73—54—55—61—62 Sekunden; somit den Mittelwert: 66,17 Sekunden.

Es wurde nun das Präparat durch Eis gekühlt und die Temperatur in der feuchten Kammer auf 8—9° R herabgedrückt.

Das Ergebnis war nun:

270—244—389—301—343—113**)—182—223 Sekunden; somit das Mittel: 258,13 Sekunden.

**) Zwei Sterne neben der Zahl bedeuten, daß ein relativ großes Kohleteilchen aufgestäubt wurde, wodurch die größere Geschwindigkeit verursacht ist.

Es ist also durch die Abkühlung eine sehr beträchtliche Verlangsamung in der Fortbewegung der Kohlestäubchen eingetreten.

Dies steht in Einklang mit Engelmanns Ergebnis.

Es ist auch hierbei sehr wohl möglich, daß die Wärme nicht primär auf die Flimmerepithelien einwirkt, sondern die Beschleunigung der Flimmerbewegung ein sekundärer Prozeß ist, verursacht durch Sekretion dünnflüssigen Schleimes. Denn Anfeuchtung der Flimmerschleimhaut wirkt ebenfalls beschleunigend.

Nachdem die hohe Dosis von Chlorammonium nicht in dem von uns erwarteten Sinne gewirkt hat, ward auf Dosen übergegangen, die denen entsprechen, welche in der Therapie zur Expektoration verwendet werden.

b) Chlorammonium (in niederen Dosen).

Versuchsbeginn: 4 Uhr 30 p. m.
Injektion: 5 Uhr 10.
Injiziert wurden 0,5 ccm einer Lösung 0,2 : 200,0 subcutan in den Oberschenkel.

Vor der Injektion betrug die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohlepartikelchen bei 16° R Temperatur:
44—56—54—36—50—36—43—30—38—30—58—38 Sekunden; somit im Mittel: 45,9 Sekunden.

Nach der Injektion:
104—77—80—119*)—74—115*)—100—155—120—80 52**)—93—70—72—90—61**) Sekunden, somit im Mittel: 91,37 Sekunden.

Nächsten Tages, 10 Uhr a. m.:
37—40—45—41—45—40—47—56*)—51*)—47, im Mittel also: 44,9 Sekunden.

Es ist also ca. 18 Stunden nach der Injektion keine Wirkung des Stoffes mehr zu beobachten.

c) Ammoniumkarbonat.

Versuchsbeginn: 10 Uhr 50 a. m.
Injektion: 11 Uhr 5.
Injiziert wurden 0,5 ccm einer Lösung 0,1 : 100,0 subcutan in den Oberschenkel.

---

*) Der Stern hinter einer Zahl bedeutet stets, daß mittels feuchten Pinsels der Schleim entfernt wurde.

**) Zwei Sterne neben der Zahl bedeuten, daß ein relativ großes Kohleteilchen aufgestäubt wurde, wodurch die größere Geschwindigkeit verursacht ist.

Vor der Injektion betrug die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohleteilchen bei 15° R:

56—37—41—51—42—51—46—13, somit im Mittel: 45,875 Sekunden.

Nach der Injektion:

60—52**)—61—65—57—74—81—100—95—89, im Mittel also: 73,4 Sekunden.

Nachmittags 4^{30} Uhr, ca. 5 Stunden nach der Injektion, ist die Wirkung des Ammoniumkarbonats schon stark im Abklingen begriffen:

65—52—51—56—55—60—72—70—66—97, somit im Mittel: 64,4 Sekunden.

d) Jodkalium.

Versuchsbeginn: 4 Uhr 15 p. m.
Injektion: 4 Uhr 30.
Injiziert wurden 0,5 ccm einer Lösung 0,1 : 100,0 subcutan in den Oberschenkel.

Vor der Injektion betrug bei 16° R die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohlepartikelchen:

39—37—35—36—34—36—31—29—38—31—34—32, somit im Mittel: 34,33 Sekunden.

Nach der Injektion:

48—35—33—51—64—33—41—40—33—40—34—35**), im Mittel somit: 40,58 Sekunden.

Am nächsten Vormittag hielt diese geringe Steigerung noch an, war sogar noch stärker geworden:

56 – 36 – 53 – 57 – 50 – 38, im Mittel also: 47,4 Sekunden.

e) Terpinum hydratum.

Versuchsbeginn: 5 Uhr 45 p. m.
Injektion: 6 Uhr.
Injiziert wurden 0,2 ccm einer Lösung 0,1 : 30,0 Alkohol subcutan in den Oberschenkel.

Vor der Injektion betrug die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohlepartikelchen bei 16° R:

66 – 45 – 30 – 44 – 38 – 60 – 46 – 46 – 40 – 43, somit im Mittel: 45,8 Sekunden.

**) Zwei Sterne neben der Zahl bedeuten, daß ein relativ großes Kohleteilchen aufgestäubt wurde, wodurch die größere Geschwindigkeit verursacht ist.

Nach der Injektion:

54—52—67—60—54—55—54—52—72—67—61—56, somit im Mittel: 58,67 Sekunden.

f) Ipecacuanha als Infus.

Versuchsbeginn: 11 Uhr a. m.

Injektion: 11 Uhr 40.

Injiziert wurden 0,5 ccm eines Infuses 0,02 : 250,0 subcutan in den Oberschenkel.

Vor der Injektion betrug bei 17° R die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohlepartikelchen:

40—55—40—36—46—36—24, im Mittel also: 39,57 Sekunden.

Nach der Injektion:

80*)—100—63—80—60—58—58—62—47—58, somit im Mittel: 66,6 Sekunden.

4½ Stunden später beginnt die Wirkung nachzulassen:

50—61—78—66—54—54—65—45—41—86, somit im Mittel: 60,0 Sekunden.

Am nächsten Vormittag ist dann kaum noch eine Wirkung wahrzunehmen:

50—39—55—50—40—43—35—36—33—45, im Mittel: 42,6 Sekunden.

g) Decoctum Radicis Senegae.

Versuchsbeginn: 5 Uhr p. m.

Injektion: 5 Uhr 15.

Injiziert wurden 0,5 ccm eines Decocts 0,15 : 100,0 subcutan in den Oberschenkel.

Vor der Injektion betrug bei 18—19° R die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohlepartikelchen:

55—43—42—44—38—31—43—63—52—50—26—26, im Mittel also: 42,75 Sekunden.

Nach der Injektion:

56—44—40—76—77—63—123—93—63—100*)—55—50, somit im Mittel: 70,0 Sekunden.

Am nächsten Vormittag war die Verlangsamung noch vorhanden.

86—35*)—38—26*)—30—78—99—165—66—72, im Mittel somit: 69,5 Sekunden.

---

*) Der Stern hinter einer Zahl bedeutet stets, daß mittels feuchten Pinsels der Schleim entfernt wurde.

h) Pilocarpinum hydrochloricum.

Versuchsbeginn: 10 Uhr 30 a. m.
Injektion: 10 Uhr 45.
Injiziert wurden 0,5 ccm einer Lösung 0,01 : 200,0 subcutan in den Oberschenkel.

Vor der Injektion betrug die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohleteilchen bei 18° R:

50 – 47 – 34 – 49 – 47 – 42 – 34 – 40 – 39 – 40, somit im Mittel: 42,2 Sekunden.

Nach der Injektion:

65 – 84 – 71 – 100 – 54 – 62 – 54**) – 47 – 73 – 65 – 59 – 67, im Mittel somit 66,75 Sekunden.

Bereits nachmittags ergaben sich folgende Zahlen bei 19 – 20° R:

30 – 50 – 41 – 75 – 40**) – 42 – 55 – 50 – 55, somit im Mittel: 48,67 Sekunden.

i) Tartarus stibiatus.

Versuchsbeginn: 6 Uhr p. m.
Injektion: 6 Uhr 25.
Injiziert wurden 0,5 ccm einer Lösung 0,002 : 200,0 subcutan in den Oberschenkel.

Vor der Injektion betrug bei 19° R die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohlepartikelchen:

24—20—26—25—22—20—22—25—27, im Mittel somit: 23,44 Sekunden.

Nach der Injektion:

79*) — 38 — 28 — 32 — 23 — 29 — 33 — 29 — 24 — 40 — 35 — 37 — 30 — 39, somit im Mittel: 35,43 Sekunden.

Am nächsten Vormittag war ein Nachlassen der Verlangsamung zu sehen:

28—20—21—25—25—27—36—25—35—43, im Mittel also: 28,5 Sekunden.

k) Atropinum sulfuricum.

Versuchsbeginn: 10 Uhr 20 a. m.
Injektion: 10 Uhr 30.
Injiziert wurden 0,5 ccm einer Lösung 0,002 : 500,0 subcutan in den Oberschenkel.

---

*) Der Stern hinter einer Zahl bedeutet stets, daß mittels feuchten Pinsels der Schleim entfernt wurde.

**) Zwei Sterne neben der Zahl bedeuten, daß ein relativ großes Kohleteilchen aufgestäubt wurde, wodurch die größere Geschwindigkeit verursacht ist.

Vor der Injektion betrug die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohleteilchen bei 18 ° R:

44—38—57—52—41—37—58—47—46—63—52—50—, im Mittel somit: 48,75 Sekunden.

Nach der Injektion:

140—163—170—71*)—58**)—70—41—60—50—197—120*), im Mittel also: 103,64 Sekunden.

Aber schon 5 Stunden später finden wir folgende, viel niedere Zahlen:

35*)—32—45—40—60—52—58—60—55—55—70—68, somit im Mittel: 52,5 Sekunden.

l) Apornorphinum hydrochloricum.

Versuchsbeginn: 5 Uhr p. m.

Injektion: 5 Uhr 35.

Injiziert wurden 0,5 ccm einer Lösung 0,002 : 200,0 subcutan in den Oberschenkel.

Vor der Injektion betrug die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohlepartikelchen bei 19 ° R:

33—24—22—25—25—25—24—31—32—23, im Mittel also: 26,4 Sekunden.

Nach der Injektion:

58—39—46—29**)—32—38—41—29—28—26, im Mittel also: 36,6 Sekunden.

m) Aqua destillata.

Versuchsbeginn: 11 Uhr 20 a. m.

Injektion: 11 Uhr 40.

Injiziert wurde 1 ccm Aqua destillata subcutan in den Oberschenkel.

Vor der Injektion betrug die Geschwindigkeit der Fortbewegung von Kohlepartikelchen bei 19 ° R:

42—36—32—38—41—35—35—25—23—25, somit im Mittel: 33,2 Sekunden.

Nach der Injektion:

48—34—30—32—26—30—30—26—35—32, im Mittel also: 31,3 Sekunden.

---

*) Der Stern hinter einer Zahl bedeutet stets, daß mittels feuchten Pinsels der Schleim entfernt wurde.

**) Zwei Sterne neben der Zahl bedeuten, daß ein relativ großes Kohleteilchen aufgestäubt wurde, wodurch die größere Geschwindigkeit verursacht ist.

Es haben somit die untersuchten Stoffe, die zum größten Teile in der Therapie als Expektorantien Verwendung finden, wie Ammoniumchlorid, Ammoniumkarbonat, Jodkalium, Terpinum hydratum, Ipecacuanha, Radix Senega, Tartarus stibiatus, sämtlich die Fortbewegung der auf die Schleimhaut gestreuten Kohlepartikelchen hemmend beeinflußt.

In einer Reihe von Versuchen ist nachgewiesen, daß hier eine Substanzwirkung vorliegt, da die eingetretene Verlangsamung sich mit der Zeit wiederum retour bildete. Es wäre nur denkbar, daß das als Lösung dienende Wasser allein zu diesem Effekt geführt hätte. Versuche in dieser Richtung mit destilliertem Wasser ergaben aber keine Verlangsamung.

Es liegt nahe, die Verlangsamung mit Produktion von Schleim zu erklären. Und hierfür spräche, daß Injektion von Pilocarpin ebenfalls zur Verlangsamung führt. Da aber auch Atropinum sulfuricum zum gleichen Ergebnis führt, kann der Pilocarpinversuch nicht in der Weise zur Erklärung herangezogen werden, wie anfänglich beabsichtigt war. Wenn durch die untersuchten Stoffe stets die Fortbewegung der Kohlepartikelchen gehemmt wurde, so ist daraus der Schluß noch nicht zu ziehen, daß das auf Hemmung der Flimmerbewegung beruht, da die Fortbewegung der Partikelchen nicht nur der Effekt der Flimmerbewegung ist, sondern auch ein weiterer Faktor hierbei eine Rolle spielt, nämlich die Schleimsekretion.

Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die Feststellung von Substanzwirkungen auf Flimmerbewegung durch mikroskopische Beobachtung an ausgeschnittenen Schleimhautpartikelchen, wobei entweder die Bewegung der Härchen gezählt oder die Fortbewegung aufgestreuter Partikelchen gemessen wird, kann leicht zu fehlerhaften Bestimmungen führen.

1. Unanwendbar ist sie für die Fragestellung der Beeinflussung der Flimmerbewegung durch die therapeutisch verwendeten sogenannten Expektorantien.

2. Ebenso unanwendbar ist die Methode der makroskopischen Beobachtung am ganzen, aus dem getöteten Tiere herausgeschnittenen und eröffneten Ösophagus.

3. Die Versuche sind nur an lebenden Tieren anzustellen, bei denen ein Vergleich der normal vorhandenen Flimmerung

mit der durch eine Injektion und nach erfolgter Resorption pharmakodynamisch beeinflußten Flimmerung möglich ist.

4. Nach dieser Richtung wurden zwei Methoden ausgearbeitet und geprüft, nämlich die Fortbewegung von Partikelchen einmal auf der nach außen umgestülpten Ösophagusschleimhaut, ferner auf der durch Offenhalten des Mundes der Beobachtung zugänglich gemachten Rachenschleimhaut. Das Zählen der Bewegungen der Flimmerhärchen ist schon aus dem Grunde unmöglich, da die normale Flimmerung durch die Schnelligkeit der Bewegung dies unmöglich macht.

5. Die Fortbewegung kleinster Teilchen wird stark beeinflußt durch die Temperatur.

6. Die zu einer eventuellen Beeinflussung der Flimmerbewegung herangezogenen Stoffe, die größtenteils als Expektorantien therapeutische Verwendung finden, wie Ammoniumchlorid, Ammoniumkarbonat, Jodkalium, Terpinum hydratum, Ipecacuanha, Radix Senega, Tartarus stibiatus, haben stets nur eine Verlangsamung der Fortbewegung aufgestreuter Partikelchen herbeigeführt.

Substanzwirkungen liegen vor, da in zahlreichen Versuchen die Verlangsamung sich wiederum mehr oder weniger schnell zurückgebildet hat und die Injektion gleicher Menge destillierten Wassers in Kontrollversuchen wirkungslos war.

Aus dieser Verlangsamung kann nur der eine Schluß gezogen werden, daß die Wirkung der Expektorantien wohl nicht in einen Zusammenhang mit der Fortbewegung respektive Herausbeförderung von Partikelchen zu bringen ist.

Ob aber dieser Wirkung eine Hemmung der Flimmerbewegung zu Grunde liegt, ist nicht zu entscheiden, da diese weniger von der Schnelligkeit der Flimmerung als von der Anwesenheit dünneren oder dickeren Schleimes abhängt. Sehr dünnes Sekret wird die Fortbewegung fördern, zäheres dieselben hemmen, ohne eventuell die Flimmerbewegung in der gleichen Richtung zu beeinflussen.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geheimrat Professor Dr. von Tappeiner für die gütige Überlassung und Herrn Professor Dr. Jodlbauer für die weitgehende Unterstützung und Förderung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank zu sagen.